Aus dem Hygiene-Institut der Universität Tübingen
Geschäftsführender Direktor: Professor Dr. med. K. Botzenhart
Abteilung Medizinische Virologie und Epidemiologie
der Viruskrankheiten
Abteilungsleiter: Professor Dr. med. H.- J. Gerth

SEROLOGISCH–EPIDEMIOLOGISCHE UNTERSUCHUNGEN MIT HILFE DER HÄMAGGLUTINATIONSHEMMUNGSREAKTION

INFLUENZA–B–VIREN IM RAUME TÜBINGEN 1975 UND 1976.

INAUGURAL – DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Theoretische Medizin)
der Eberhard–Karls–Universität
Tübingen

vorgelegt von

KARL MICHAEL ALBERT LEY
aus Letmathe

1981

Aus dem Hygiene-Institut der Universität Tübingen
Geschäftsführender Direktor: Professor Dr. med. K. Botzenhart
Abteilung Medizinische Virologie und Epidemiologie
der Viruskrankheiten
Abteilungsleiter: Professor Dr. med. H.- J. Gerth

SEROLOGISCH–EPIDEMIOLOGISCHE UNTERSUCHUNGEN MIT HILFE DER HÄMAGGLUTINATIONSHEMMUNGSREAKTION

INFLUENZA–B–VIREN IM RAUME TÜBINGEN 1975 UND 1976.

INAUGURAL – DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Theoretische Medizin)
der Eberhard–Karls–Universität
Tübingen

vorgelegt von

KARL MICHAEL ALBERT LEY
aus Letmathe

1981

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan: Professor Dr. med. H. Haselmann

1. Berichterstatter: Professor Dr. med. H.- J. Gerth
2. Berichterstatter: Professor Dr. rer. nat. P. Wenk

---

gedruckt bei Fa. H.- J. Köhler, Reprografischer Betrieb, Tübingen

Meiner Frau

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
I. Einleitung	1
II. Material und Methoden	2
III. Ergebnisse	10
a) Vergleich der Antikörpertiter von B/Belfast/61 und B/Wellington/1/75	10
Antikörpertiter für B/Wellington/1/75:	
b) in Abhängigkeit vom Datum der Blutentnahme (Frauenklinik)	12
c) in Abhängigkeit vom Datum der Blutentnahme (Blutspenderseren)	14
d) in Abhängigkeit vom Datum der Blutentnahme (Kinderklinik)	15
e) in Abhängigkeit vom Alter (Kinderklinik)	17
f) Vergleich der drei Kollektive	23
g) in Abhängigkeit von der Staatsangehörigkeit (Frauenklinik)	24
h) in Abhängigkeit vom Alter (Frauenklinik)	26
i) in Abhängigkeit vom Modus der Krankenversicherung (Frauenklinik)	29
k) in Abhängigkeit von der Berufszugehörigkeit (Frauenklinik)	29
l) in Abhängigkeit vom Wohnort (Frauenklinik)	30
m) in Abhängigkeit von der Kinderzahl (Frauenklinik)	32

IV. Interpretation und Diskussion der Ergebnisse 34

a) Vergleich der Antikörpertiter von B/Belfast/61 und B/Wellington/1/75 34

Antikörpertiter für B/Wellington/1/75:

b) in Abhängigkeit vom Datum der Blutentnahme (Frauenklinik) 34

c) in Abhängigkeit vom Datum der Blutentnahme (Blutspenderseren) 37

d) in Abhängigkeit vom Datum der Blutentnahme (Kinderklinik) 38

e) in Abhängigkeit vom Alter (Kinderklinik) 39

f) Vergleich der drei Kollektive 40

g) in Abhängigkeit von der Staatsangehörigkeit (Frauenklinik) 41

h) in Abhängigkeit vom Alter (Frauenklinik) 42

i) in Abhängigkeit von der Berufszugehörigkeit (Frauenklinik) 43

k) in Abhängigkeit vom Wohnort (Frauenklinik) 44

l) in Abhängigkeit von der Kinderzahl (Frauenklinik) 45

V. Zusammenfassung 47

Literaturliste 49

I. EINLEITUNG

Ein Influenza-Virus als Ursache der Grippeerkrankung des Menschen wurde erstmals 1933 von SMITH, ANDREWES und LAIDLAW (54) isoliert. 1940 wies FRANCIS (20) ein Virus mit anderem Antigenaufbau nach, welches als Influenza-B-Virus bezeichnet wurde.

Unterschiede der Antigenität der Influenza-Viren eines Typs sind in Variationen der Virushülle, d.h. in Veränderungen der viralen Glykoproteine Hämagglutinin und Neuraminidase, begründet. Influenza-Viren vom Typ B ändern im Gegensatz zu Typ-A-Viren ihren Antigenaufbau an der Virusoberfläche wesentlich langsamer und in geringerem Ausmaß. Epidemien werden deshalb in größeren Zeitabständen als bei Influenza-A-Viren beobachtet (12). Sie breiten sich zudem auch nicht so rasch aus. Da alle Influenza-B-Viren untereinander in den immunogenen Oberflächenantigenen verwandt sind, ist ein Großteil der Erwachsenen immun. Hierdurch bleiben Epidemien meist auf Kinder beschränkt, oder aber die Erkrankung wird hauptsächlich durch Schulkinder in die Familien eingeführt.

Im Frühjahr 1976 wurden in Tübingen vermehrt Grippeerkrankungen beim Krankenpflegepersonal der Universitätskinderklinik beobachtet. Serologisch und durch Virusisolierung aus Rachenspülflüssigkeit wurden Influenza-Viren vom Typ B als Erreger nachgewiesen. Es ergab sich so der Verdacht einer größeren Influenza-B-Epidemie. Durch den bevorzugten Befall und unspezifische Symptomatik bleiben derartige Epidemien häufig unerkannt. Um genauere Informationen über die epidemiologische Situation sowie weitere Klarheit über die Bedeutung bestimmter Bevölkerungsgruppen und -schichten zu gewinnen, wurde diese Querschnittsuntersuchung angefertigt.

II. MATERIAL UND METHODEN

Technik: Insgesamt 2364 Seren wurden mit Hilfe der Hämagglutinationshemmungsreaktion nach HIRST (13,27) unter Anwendung der Mikrotechnik nach TAKATSY, modifiziert von SEVER (53), auf ihren Antikörpertiter untersucht. Die Antigenkonzentration bei den Titerbestimmungen betrug 4 hämagglutinierende Einheiten. Die detaillierte Darstellung der Vorgehensweise ist der Anleitung der Weltgesundheitsorganisation (55) zu entnehmen.
Die Zerstörung unspezifischer Seruminhibitoren erfolgte mittels Kaliumperjodat und anschließender Hitzebehandlung (56°C über 30 Minuten) (37).
Als laufende Qualitätskontrolle wurden bei den Testserien jeweils 9 Kontrollseren mituntersucht.
Als Titer wird der reziproke Wert derjenigen Serumverdünnung bezeichnet, die die Hämagglutination der Erythrozyten bei visueller Ablesung gerade noch völlig hemmt.
Antigen: Als Antigen verwendete ich einen Influenza-Virusstamm, der in seinem Antigenaufbau stark dem Stamm B/Wellington/1/75 ähnelt. Dieser wurde in der Abteilung für Medizinische Virologie und Epidemiologie der Viruskrankheiten des Hygieneinstituts der Universität Tübingen isoliert und im Nationalen Influenza-Zentrum am Staatlichen Medizinaluntersuchungsamt Hannover identifiziert. Im folgenden soll dieser Stamm unter der Bezeichnung B/Wellington/1/75 weitergeführt werden. Die Anzüchtung und Vermehrung des Virus in der Allantois von 10 Tage alten, bei 36°C bebrüteten Hühnereiern gestaltete sich sehr schwierig. Eine ausreichende Viruskonzentration und -menge konnte erst nach Adaptation des Virus an das Brutei über 17 Passagen erzielt werden.

Zusätzlich wurde eine Stichprobe von 162 Seren auf Antikörper für B/Belfast/61 untersucht. Dieser ältere Stamm wurde mir aus der Sammlung der Abteilung für Medizinische Virologie und Epidemiologie der Viruskrankheiten der Universität Tübingen zur Verfügung gestellt.

Erythrozyten: Um eine standardisierte Hühnerblutsuspension für die Testreihen zu erhalten, wurde von Schlachttieren eine größere Menge Hühnerblut gewonnen, mit Natriumcitrat versetzt, zentrifugiert, mehrmals gewaschen und abschließend mit phosphatgepufferter Kochsalzlösung (pH 7,2), 0,05 %igem Formalin und Merthiolat (0,01 %) als 20 %ige Suspension gelagert. Die Konzentration der 0,5 %igen Gebrauchslösung wurde nach Aufstellen einer Eichkurve photometrisch nachgeprüft.

Herkunft der Seren: Die serologischen Untersuchungen wurden an drei Kollektiven durchgeführt:
567 Serumproben aus der Schwangerenambulanz der Tübinger Universitätsfrauenklinik,
661 Seren aus der Universitätskinderklinik,
1136 Seren aus der Abteilung für Transfusionswesen mit Blutbank am Zentralinstitut für Anaesthesiologie und Transfusionsmedizin der Universität Tübingen.
Die Seren waren von März bis Mai und von Oktober bis Dezember 1975, sowie von März bis Mai 1976 gesammelt worden, also vor und nach der von der Influenza bevorzugten Epidemiezeit. Aus der Kinderklinik standen zusätzlich Seren der Monate Januar und Februar 1976 zur Verfügung. Bei Blutspendern und Schwangeren wurden darüberhinaus die Monate Juni und Juli 1976 mit in die Untersuchungen einbezogen, um den weiteren Titerverlauf nach der vermuteten Epidemie zu beurteilen. Aus technischen Gründen konnten diese zusätzlichen Seren aus der Kinderklinik leider nicht

bereitgestellt werden.
Aus der Kartei der Schwangerenambulanz wurden für die Seren der Frauenklinik folgende Daten erhoben:

- Monat der Blutentnahme,
- Wohnort der Patientin,
- Beruf des Hauptversicherten,
- Staatsangehörigkeit der Patientin (deutsch oder ausländisch),
- Kinderzahl der Patientin,
- Art der Krankenversicherung (gesetzlich oder privat).

Bei den Kinderseren lagen nur Angaben über das Alter des Kindes und den Entnahmemonat vor. Blutspenderseren waren lediglich mit dem Blutentnahmezeitpunkt versehen. Man kann wohl davon ausgehen, daß die betreffenden Personen den üblichen Kriterien entsprechen, die Voraussetzung zum Blutspenden sind (Alter, Gesundheitszustand etc.). Weiterhin ist bekannt, daß Studenten und Krankenpflegepersonal bei den Tübinger Blutspendern überdurchschnittlich repräsentiert sind (49).
Es folgt eine Aufschlüsselung des Serummaterials nach den oben genannten Gesichtspunkten:

I. Kollektiv: Seren aus der Frauenklinik der Universität Tübingen

a) Altersgruppen

Alter	Anzahl der Frauen	prozentualer Anteil dieses Kollektivs
16 - 20 Jahre	55	9,7%
21 - 25 Jahre	152	26,8%
26 - 30 Jahre	188	33,2%
31 - 35 Jahre	109	19,2%
36 - 45 Jahre	46	8,1%
ohne Angabe	17	2,9%

b) Wohnort

Wohnort	Anzahl der Frauen	prozentualer Anteil dieses Kollektivs
in Tübingen	184	32,4%
außerhalb von Tübingen	299	52,7%
unbekannt	84	14,8%

c) Berufsgruppen

Berufsgruppe des Hauptversicherten	Anzahl der Frauen	prozentualer Anteil dieses Kollektivs
Arbeiter	186	32,8%
Nicht-Arbeiter	293	51,7%
unbekannt	88	15,5%

d) Nationalität

Nationalität	Anzahl der Frauen	prozentualer Anteil dieses Kollektivs
Deutsche	415	73,2%
Ausländerinnen	139	24,5%
unbekannt	13	2,3%

Fast alle Ausländerinnen stammten aus Arbeiterfamilien und dürften demnach den aus südeuropäischen Staaten stammenden Gastarbeitern zugerechnet werden.
Eine Aufschlüsselung nach dem Herkunftsland erschien wegen der jeweils zu geringen Besetzungszahlen als nicht sinnvoll.

e) Versicherungsmodus

Art der Krankenversicherung	Anzahl der Frauen	prozentualer Anteil dieses Kollektivs
gesetzlich	325	57,3%
privat	138	29,8%
unbekannt	104	18,3%

f) Kinderzahl

Kinderzahl	Anzahl der Frauen	prozentualer Anteil dieses Kollektivs
0	149	26,3%
1	196	34,6%
2	84	14,8%
3 und mehr	51	9,0%
unbekannt	87	15,3%

Bedauerlicherweise war das Alter der Kinder nicht bekannt. Da die Influenza B häufig durch Kinder im Kindergarten- und Schulalter verbreitet wird und da Kinder bis zu einem Jahr bei der Weiterverbreitung kaum eine Rolle spielen, lassen sich allein aus der Angabe der Kinderzahl keine aussagekräftigen Schlüsse über deren Einfluß auf die gefundenen Antikörpertiter ziehen. Allerdings darf man wohl davon ausgehen, daß in einer Familie mit mehreren Kindern die ältesten schon im Kindergartenalter sind.

g) Datum der Blutentnahme

Monat und Jahr		Anzahl der Frauen
März	1975	27
April	1975	36
Mai	1975	15
Oktober	1975	61
November	1975	24
Dezember	1975	54
März	1976	67
April	1976	97
Mai	1976	75
Juni	1976	56
Juli	1976	55

II. Kollektiv: Seren aus der Kinderklinik der Universität Tübingen

a) Altersgruppen

Alter	Anzahl der Kinder	prozentualer Anteil dieses Kollektivs
0 - 4 Jahre	111	16,8%
5 - 9 Jahre	175	26,5%
10-14 Jahre	189	28,6%
15-21 Jahre	186	28,1%

b) Datum der Blutentnahme

Monat und Jahr		Anzahl der Kinder
März	1975	19
April	1975	132
Mai	1975	56
Oktober	1975	83
November	1975	80
Dezember	1975	27
Januar	1976	39
Februar	1976	59
März	1976	54
April	1976	45
Mai	1976	67

III. Kollektiv: Seren aus der Blutbank des Zentral-Instituts für Anaesthesiologie und Transfusionsmedizin der Universität Tübingen

Datum der Blutentnahme

Monat und Jahr		Anzahl der Blutspender
März	1975	100
April	1975	58
Mai	1975	50

Oktober	1975	106
November	1975	105
Dezember	1975	52
März	1976	132
April	1976	65
Mai	1976	149
Juni	1976	201
Juli	1976	118

Die oben aufgeführten Daten spiegeln die Schwierigkeiten wider, bei retrospektiven Studien eine sinnvolle Materialzusammenstellung für die statistische Auswertung zu erhalten.

Statistische Sicherung der Ergebnisse:

Die Vergleiche einzelner Gruppen bezüglich ihrer Antikörpertiterverteilungen für B/Wellington/1/75 erfolgte mit Hilfe des Chi-Quadrat-Vierfeldertests. Dabei wurden den Seren jeweils eines der beiden Alternativmerkmale a bzw. b zugeordnet:
a: falls der Titer > 8
b: falls der Titer ≤ 8.
Diese Trenngrenze erscheint sinnvoll, da gewöhnlich Personen mit einem Influenza-Antikörpertiter ≥ 16 als immun angesehen werden.
Bei schwach besetzten Vierfeldertafeln, d. h. falls mindestens eine der Erwartungshäufigkeiten ≤ 30, wurden die nach YATES korrigierten Werte eingesetzt.
Beim Vergleich der Titerverteilungen von B/Belfast/61 und B/Wellington/1/75 wurde zusätzlich der t-Test für gepaarte Beobachtungen angewandt. Hierbei wurden die Differenzen aus den Logarithmen der Titer gebildet.
PAUL und WHITE geben eine detaillierte Beschreibung

der Vorgehensweise (41).
Bei Mehrfachanwendung von Tests auf denselben Datenkörper wurde als Gesamtirrtumswahrscheinlichkeit stets 5 % gewählt. Für jeden der τ Einzeltests innerhalb eines Kollektivs wurde eine korrigierte Irrtumswahrscheinlichkeit $\alpha_i = 5/\tau$ % angenommen (48).
Bei der Berechnung der geometrischen Mittelwerte wurden Titer < 8 als 4 eingesetzt.

III. ERGEBNISSE

Von allen gesammelten Seren wiesen 77,4 % Antikörper für B/Wellington/1/75 auf. Bei der 162 Seren umfassenden Stichprobe, die auf Antikörper für B/Belfast/61 untersucht wurde, fanden sich bei 98,8 % Antikörper. Dieselbe Gruppe wies bei 80,2 % der Seren Antikörper für B/Wellington/1/75 auf.

III.a. Vergleich: Titerverteilung von B/Wellington/1/75 und B/Belfast/61

Seren aus der Kinderklinik:
56 Seren wurden auf Antikörper für die beiden oben erwähnten Stämme untersucht. Alle Seren waren 1976 entnommen worden. Das Durchschnittsalter der Kinder betrug 11,0 Jahre.
Abbildung 1 zeigt die ermittelten Titerhäufigkeiten. Der geometrische Mittelwert der Antikörpertiter für B/Belfast/61 lag mit 44,15 höher als derjenige für B/Wellington/1/75 mit 12,34.
Der Unterschied zwischen den beiden Titerverteilungen erwies sich im paarigen t-Test auf die logarithmierten Titerstufen als signifikant ($\alpha_i = 5/4$ %; $p < 0{,}01$ %).
Mit zunehmendem Alter stiegen auch die Titer für beide Typen von Antikörpern (Näheres s. Abschnitt III.k.).

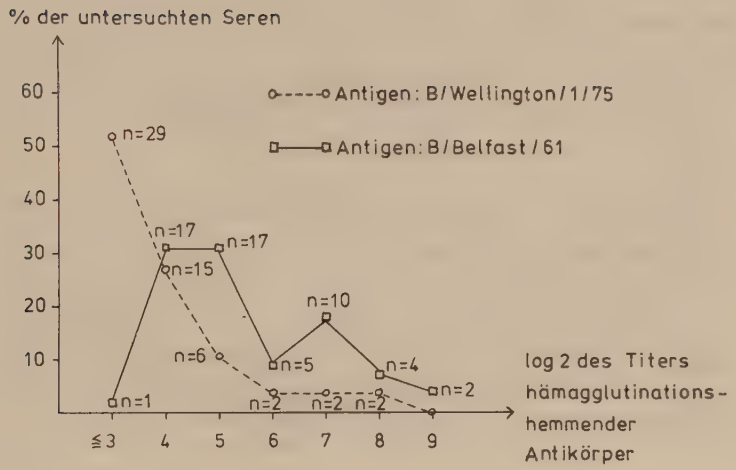


Abb. 1: Prozentuale Verteilung unterschiedlicher Titerstufen hämagglutinationshemmender Antikörper innerhalb einer Gruppe von 56 Kindern (n = Zahl der untersuchten Seren).

Seren von Erwachsenen:

Die Stichprobe umfaßte 106 Seren von Patientinnen der Frauenklinik und Blutspendern. Da sie sich bezüglich der Antikörpertiterverteilungen praktisch gleich verhielten, soll eine gemeinsame Betrachtung genügen. Auch hier lagen die Antikörpertiter für B/Belfast/61 signifikant höher als die für B/Wellington/1/75 (t-Test mit α_i = 5/17 %; $p < 0{,}1$ %). Die folgende Graphik zeigt die gefundenen Verteilungen.

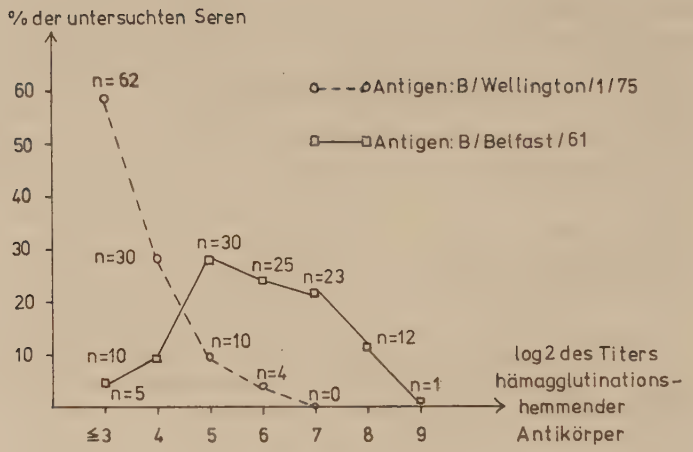


Abb. 2: Prozentuale Verteilung der einzelnen Titerstufen hämagglutinationshemmender Antikörper für B/Wellington/1/75 und B/Belfast/61 in einem Kollektiv von 106 Erwachsenen (n = Zahl der untersuchten Seren).

Der geometrische Mittelwert der Titer für B/Belfast/61 betrug 57,27, derjenige für B/Wellington/1/75 10,81.

Prüfung auf Unabhängigkeit der Antikörpertiterverteilungen von B/Belfast/61 und B/Wellington/1/75

Insgesamt wurden die Seren von 162 Personen sowohl auf Antikörper für B/Wellington/1/75 als auch für B/Belfast/61 untersucht. Die Prüfung auf Unabhängigkeit der beiden Antikörpertiter erfolgte mit dem Chi-Quadrat-Vierfeldertest. Die Klassifizierung wurde nach den beiden folgenden Merkmalspaaren vorgenommen:

I. Antikörpertiter für B/Wellington/1/75
   a: falls der Titer > 8 (d. h. überdurchschnittlich)
   b: falls der Titer ≤ 8 (d. h. unterdurchschnittlich)
II. Antikörpertiter für B/Belfast/61
   a: falls der Titer > 32 (überdurchschnittlich)
   b: falls der Titer ≤ 32 (unterdurchschnittlich)

Das Ergebnis zeigt einen signifikanten Unterschied (α_i = 5/20 %; $p < 0{,}1$ %); es scheint ein Zusammenhang zwischen den Titern für B/Belfast/61 und B/Wellington/1/75 zu bestehen. Hierbei bleibt ungeklärt, ob dieser Zusammenhang ein direkter ist, oder ob unberücksichtigte Einflußfaktoren (wie z. B. das Lebensalter) nur einen indirekten Zusammenhang bedingen.

III.b. Zeitreihe der Antikörpertiterhöhen für B/Wellington/1/75 bei den Seren aus der Frauenklinik

Abbildung 3 zeigt das Verhalten der Titerhöhen für B/Wellington/1/75 in Abhängigkeit vom Datum der Blutentnahme. In die Darstellung sind alle untersuchten Seren des obengenannten Kollektivs einbezogen. Auffallend sind die erhöhten Titer im Herbst 1975 und im Frühjahr 1976. Im Chi-Quadrat-Vierfeldertest erwiesen sich die Antikörpertiter in den Monaten März bis Mai 1976 als signifikant erhöht, verglichen mit den Titern des Jahres 1975 (α_i = 5/12 %; $p < 0{,}1$ %).

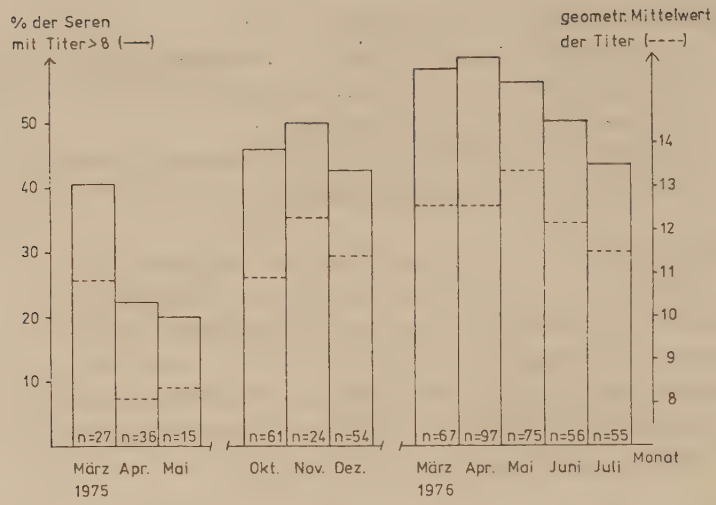


Abb. 3: Zeitliche Verteilung des Auftretens hämagglutinationshemmender Antikörper für B/Wellington/1/75 bei Seren aus der Frauenklinik (n = Anzahl der untersuchten Seren).

III.c. Zeitreihe der Antikörpertiterhöhen für B/Wellington/1/75 bei Seren von Blutspendern

Die Zeitreihe der Antikörpertiterverteilung zeigt einen relativ flachen Verlauf, verglichen mit den beiden übrigen Kollektiven. Die höchste Infektionsrate findet sich im Frühsommer 1976, später als bei den anderen. Eine signifikante Erhöhung der Titer zum Zeitpunkt des erwarteten Maximums (März - Mai 1976) gegenüber den Titern des Vorjahres läßt sich im Vierfeldertest nicht nachweisen (α_i = 5/4 %; $p > 10$ %). Dagegen ist der Unterschied in den Titerhöhen der Monate Mai bis Juli 1976, verglichen mit der Gesamtheit aller vorhergehenden Untersuchungsmonate mit $p < 0{,}1$ % und α_i = 1,25 % signifikant.

Abbildung 4 zeigt die gefundenen Werte:

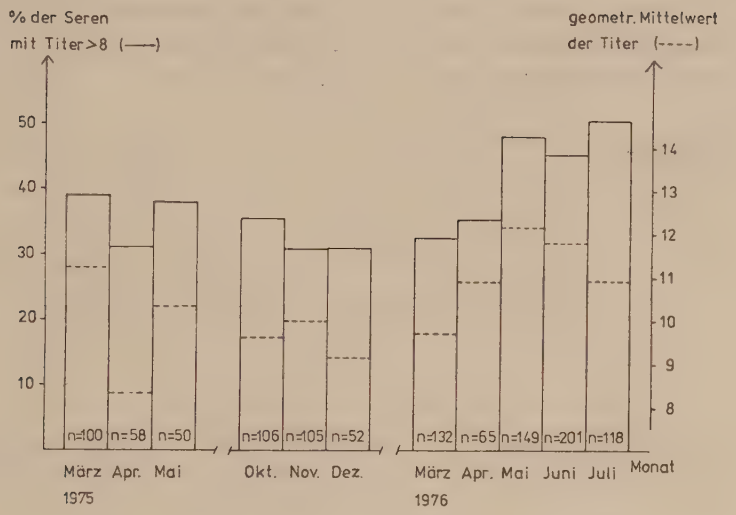


Abb. 4: Zeitliche Verteilung des Auftretens hämagglutinationshemmender Antikörper für B/Wellington/1/75 bei Seren von Blutspendern (n = Zahl der untersuchten Seren).

III.d. Zeitreihe der Antikörpertiterhöhen für B/Wellington/1/75 bei den Seren aus der Kinderklinik

Abbildung 5 zeigt die Titerverteilung in Abhängigkeit vom Datum der Blutentnahme unter Einbeziehung aller Seren. Der starke Anstieg der Titer im März bis Mai 1976 ist deutlich aus der Kurve zu ersehen. Basierend auf der Erkenntnis, daß Schulkinder besonders stark an der Verbreitung der Influenza beteiligt sind, wurden die Titer der schulpflichtigen Kinder noch einmal gesondert sortiert (Abbildung 6).
In ihrer Kurve findet sich wieder der Gipfel im November 1975 (vgl. Zeitreihe der Frauenseren) und das

steile Ansteigen der Antikörpertiter im Frühjahr 1976. Die Titer der Monate März bis Mai 1976 unterscheiden sich innerhalb des Gesamtkollektivs der Kinder sowie bei den Schulkindern signifikant von den Titern aller vorhergehenden Monate des Untersuchungszeitraums (Chi-Quadrat-Vierfeldertest, α_i = 5/4 %; $p < 0{,}2$ %).

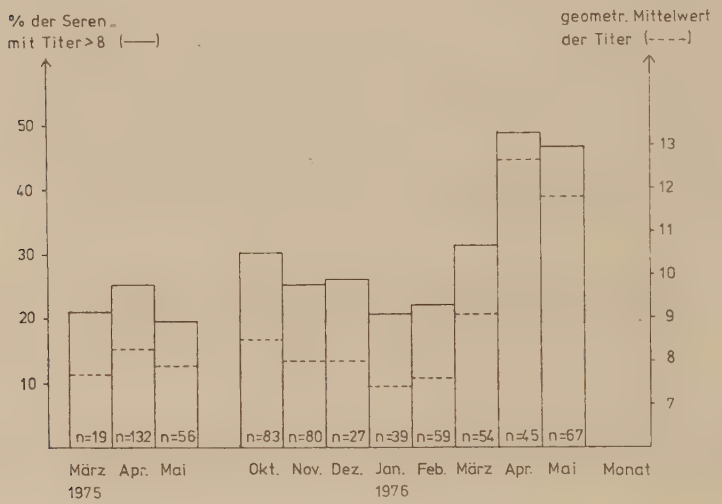


Abb. 5: Zeitliches Verhalten der Antikörpertiter für B/Wellington/1/75 in einem Kollektiv von Kindern aller Altersstufen (n = Anzahl der untersuchten Seren).

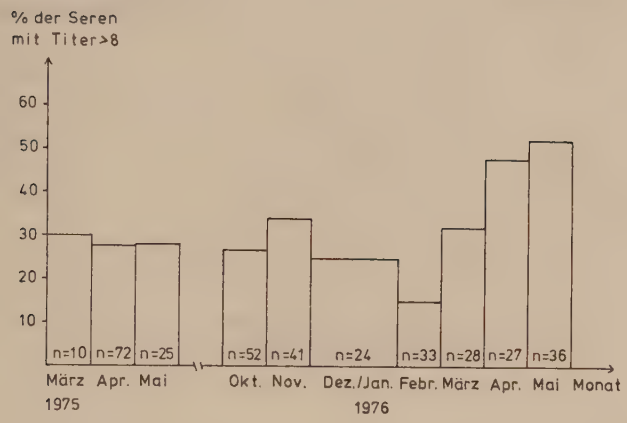


Abb. 6: Zeitliches Verhalten der Titer hämagglutinationshemmender Antikörper für B/Wellington/1/75 bei Kindern im schulpflichtigen Alter (6 - 15 Jahre) (n = Zahl der untersuchten Seren).

III.e. Verteilung der Antikörpertiter für B/Wellington/1/75 bei verschiedenen Altersgruppen von Kindern

Erwartungsgemäß fand sich eine Zunahme der Antikörpertiterhöhen mit steigendem Alter der Kinder. Das gilt sowohl für den Stamm B/Belfast/61 als auch für B/Wellington/1/75. Der stärkste Anstieg fällt in das Alter zwischen 4 und 15 Jahren. Die Ergebnisse im einzelnen werden durch die Abbildungen 7 und 8 verdeutlicht.

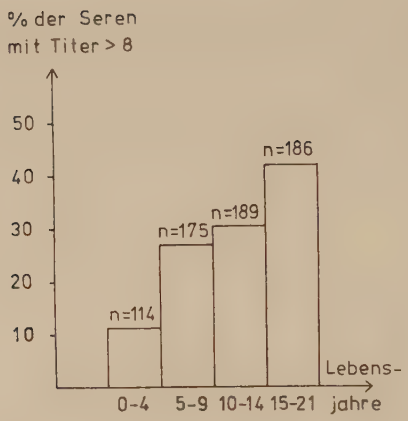


Abb. 7: Antikörpertiter für B/Wellington/1/75. Verteilung der Titer auf verschiedene Altersgruppen von Kindern. Die Seren wurden während des gesamten Untersuchungszeitraums entnommen (n = Zahl der untersuchten Seren).

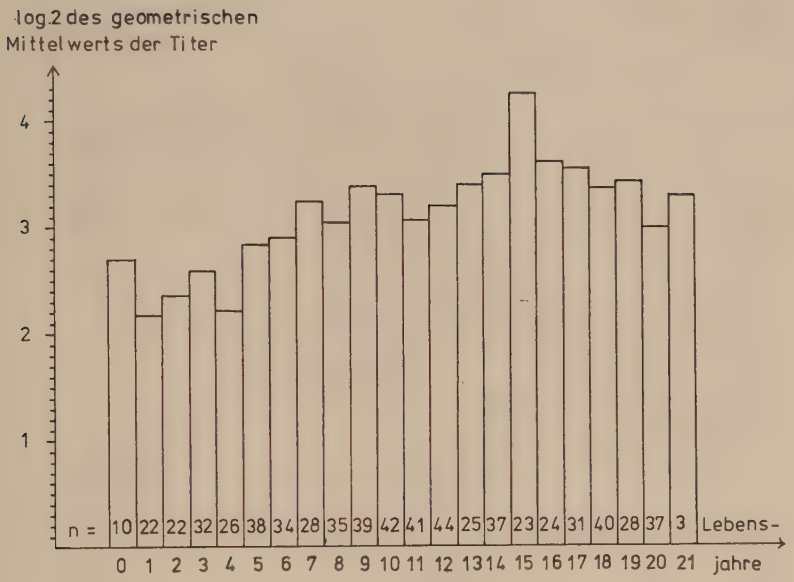


Abb.8: Hämagglutinationshemmende Antikörper für B/Wellington/1/75 bei Kindern in Abhängigkeit von deren Alter, bezogen auf den gesamten Untersuchungszeitraum (n = Zahl der untersuchten Seren).

Titerverteilung pro Quartal in den verschiedenen Altersgruppen von Kindern

Die Abbildungen 9 und 10 zeigen, daß für den Gipfel der Antikörpertiter im November (s. o.) vor allem die über 10jährigen verantwortlich waren. Im Frühjahr 1976 steigen die Titer der 5- bis 14jährigen am steilsten an. Die stärksten Schwankungen zeigen die Kurven der über 4jährigen.

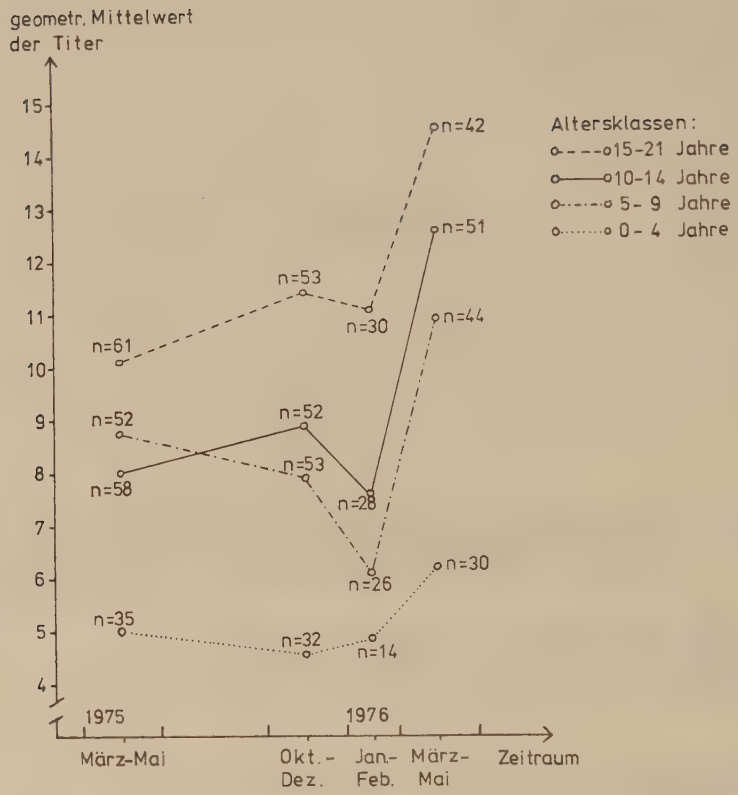


Abb. 9: Jahreszeitliche Verteilung hämagglutinationshemmender Antikörper für B/Wellington/1/75 in verschiedenen Altersgruppen von Kindern (n = Zahl der untersuchten Seren).

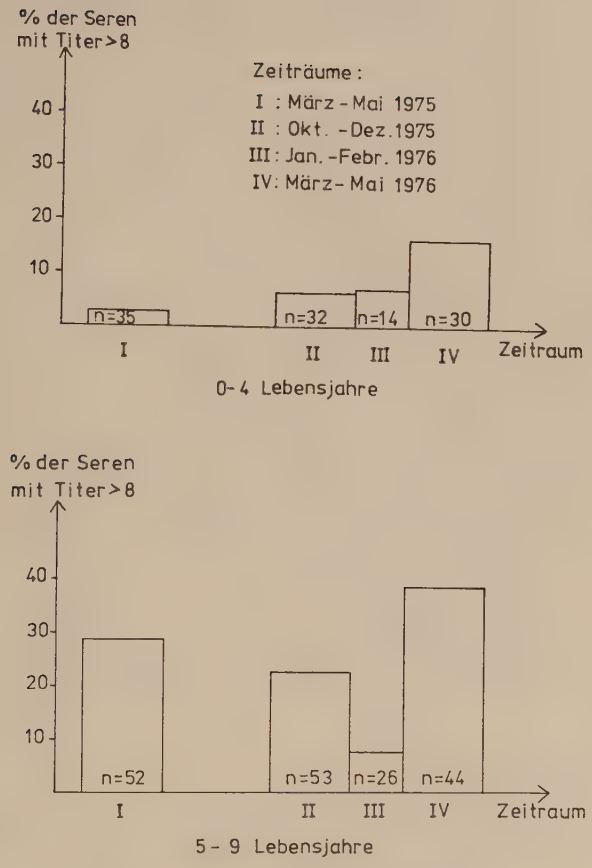
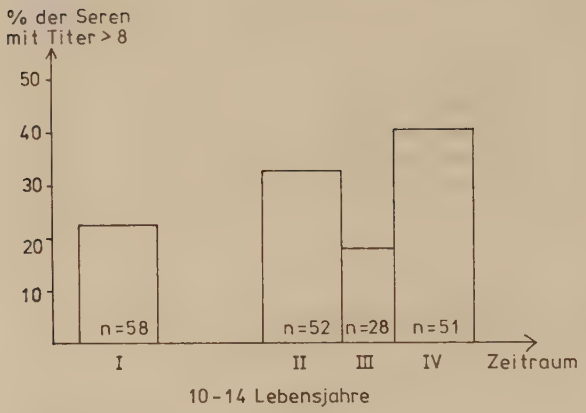
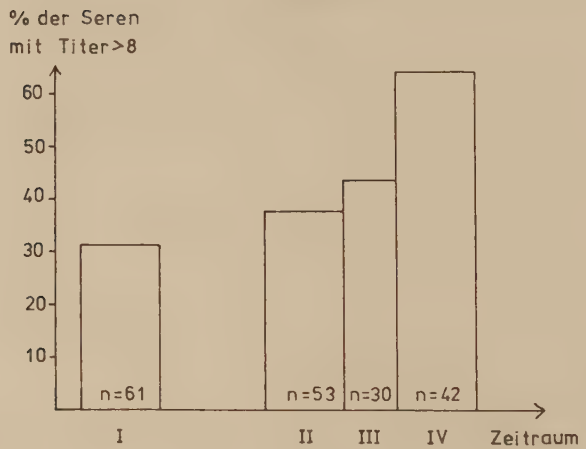


Abb. 10: Vorkommen hämagglutinationshemmender Antikörper für B/Wellington/1/75 bei Kindern verschiedener Altersgruppen in Anbhängigkeit vom Quartal der Blutentnahme (n = Zahl der untersuchten Seren).
Fortsetzung siehe Seite 22.



10-14 Lebensjahre



15-21 Lebensjahre

Abb. 10: Fortsetzung
Erläuterung s. Seite 21.

III.f. Vergleich der einzelnen Kollektive in bezug auf Antikörper für B/Wellington/1/75

Im Frühjahr 1975 (März - Mai) finden sich im Chi-Quadrat-Vierfeldertest keine signifikanten Unterschiede in der Durchseuchung zwischen den Seren aus der Frauenklinik und denen der Blutspender (α_i = 5/5 %; $p > 10$ %). Im darauffolgenden Herbst/Winter 1975 (Oktober - Dezember 1975) und im Frühjahr 1976 (März - Mai) ändert sich dieser Zustand jedoch (s. Abbildung 12. α_i = 5/5 %; $p < 1{,}3$ % im Okt. - Dez. 1975, $p < 0{,}1$ % im März - Mai 1976).
Die Antikörpertiter der Frauen steigen früher an als diejenigen der Blutspender. Der Antikörpertiteranstieg bei den Kindern scheint erst etwas später aufzutreten als bei den Frauen. Im Gesamtverhalten scheinen die Titerhöhen der Kinder denen der Blutspender im zeitlichen Verlauf vorauszueilen (s. Abb. 11).

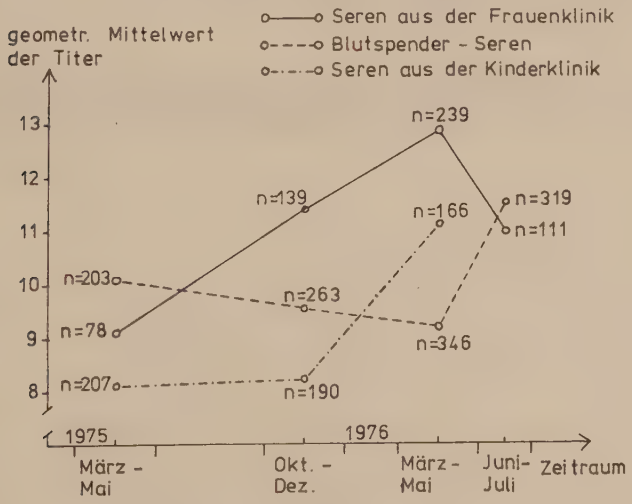


Abb. 11: Antikörper für B/Wellington/1/75. Vergleich der 3 Kollektive untereinander bezüglich der Zeitreihe ihrer mittleren Antikörpertiter (n = Zahl der untersuchten Seren).

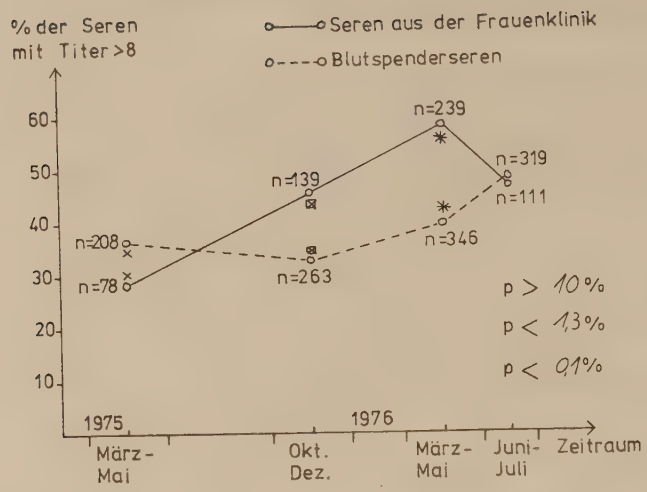


Abb. 12: Vergleich: Blutspenderseren mit Seren aus der Frauenklinik. Es wird das zeitliche Verhalten der Antikörpertiter für B/Welllngton/1/75 verglichen (n = Zahl der untersuchten Seren).

III.g. Vergleich der Antikörpertiter für B/Wellington/1/75 bei Deutschen und Ausländerinnen (Seren aus der Frauenklinik)

Es wurden vergleichbare Gruppen bezüglich Alter und Kinderzahl einander gegenübergestellt.
Bezogen auf den gesamten Untersuchungszeitraum erwies sich der Unterschied zwischen Deutschen und Ausländerinnen im Chi-Quadrat-Vierfeldertest nicht als signifikant (α_i = 5/12 %; p > 10 %, s. Abbildung 13). Trennt man die beiden Gruppen auf nach dem Zeitpunkt der Blutentnahme, so fällt die unterschiedliche Durchseuchung der Deutschen und Ausländerinnen im Jahr 1975 auf (Abbildung 14). Im Chi-Quadrat-Vierfeldertest ließ sich das unterschiedliche Ergebnis nicht sichern

(α_i = 5/12 %; p > 10 %), vermutlich auch aufgrund der zu geringen Besetzungszahlen.

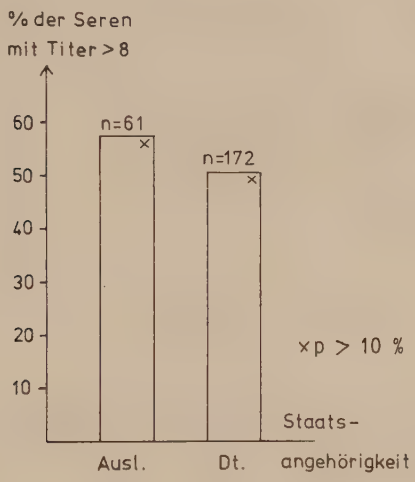


Abb. 13: Vorkommen hämagglutinationshemmender Antikörper für B/Wellington/1/75 bei Ausländerinnen und Deutschen während des gesamten Untersuchungszeitraums (n = Zahl der untersuchten Seren).

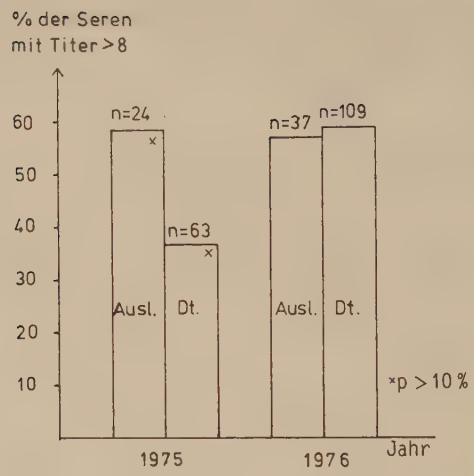


Abb. 14: Vorkommen hämagglutinationshemmender Antikörper für B/Wellington/1/75 bei Ausländerinnen und Deutschen in Abhängigkeit vom Jahr der Blutentnahme (n = Anzahl der untersuchten Seren).

III.h. Altersabhängigkeit der Antikörpertiter für B/Wellington/1/75 (Seren aus der Frauenklinik)

Unter den deutschen Frauen wurden vergleichbare Gruppen bezüglich Kinderzahl einander gegenübergestellt und auf etwaige altersabhängige Unterschiede im Antikörpertiterverhalten untersucht. Betrachtet man den gesamten Untersuchungszeitraum, so findet man eine abnehmende Infektionsrate mit zunehmendem Alter. Abbildung 15 zeigt die gefundenen Werte.

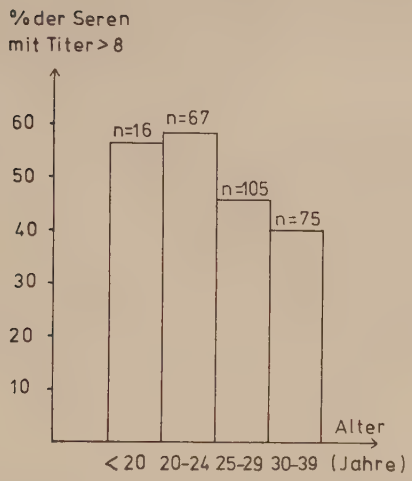


Abb. 15: Verteilung der Antikörpertiter 8 für B/Wellington/1/75 auf die einzelnen Altersgruppen (gesamter Untersuchungszeitraum; n = Zahl der untersuchten Seren).

Eine Aufspaltung nach dem Entnahmejahr brachte dieses Ergebnis:

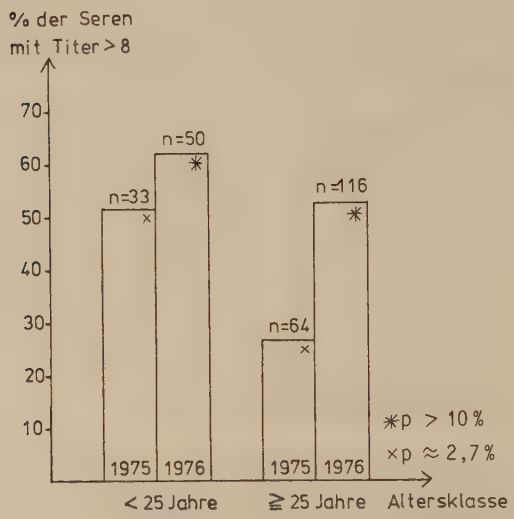


Abb. 16: Verteilung hämagglutinationshemmender Antikörper für B/Wellington/1/75 in den verschiedenen Altersklassen, aufgeteilt nach dem Jahr der Blutentnahme (n = Zahl der untersuchten Seren).

Beim Vergleich zwischen den unter 25jährigen mit den über 24jährigen lassen sich 1976 im Chi-Quadrat-Vierfeldertest keine signifikanten Unterschiede nachweisen (α_i = 5/12 %; p > 10 %). 1975 liegen die Werte mit p ≈ 2,7 % noch deutlich oberhalb der Signifikanzschranke α_i = 5/12 %.
Leider erfaßt meine Studie nur die weibliche Bevölkerung im gebärfähigen Alter. Niedere Altersstufen (unter 20 Jahren) und hohe Altersstufen (über 40 Jahren) sind daher nur in sehr geringem Ausmaß oder gar nicht vertreten.

III.i. Antikörpertiterverteilung für B/Wellington/1/75 in Abhängigkeit vom Aufnahmemodus der Patientinnen als Privat- oder Kassenpatientin

Auf die Darstellung eines Vergleichs der Antikörpertiter von Privat- und Kassenpatientinnen soll hier verzichtet werden. Ich halte diese Problemstellung für irrelevant, da sich aus der Kassenzugehörigkeit nur schlecht auf soziale Faktoren, die mit einer Influenza-Infektionsgefährdung zusammenhängen, rückschließen läßt. Bei der Vorsortierung wurde kein Anhaltspunkt für ein unterschiedliches Verhalten der Antikörpertiter bei Privat- und Kassenpatientinnen gefunden.

III.k. Antikörpertiterverteilung für B/Wellington/1/75 in Abhängigkeit von der Berufszugehörigkeit des Krankenversicherten

Es wurde unterschieden zwischen Arbeitern und Nichtarbeitern. Zwei bezüglich Alter und Kinderzahl vergleichbare Gruppen von Deutschen wurden, getrennt nach dem Entnahmejahr, nebeneinandergestellt. Es traten praktisch keine Unterschiede der Influenza-Antikörpertiter zutage (Abbildung 17).
Das gleiche Resultat ergab der Vergleich zwischen Arbeitern und Nichtarbeitern innerhalb des Stadtgebiets Tübingen.

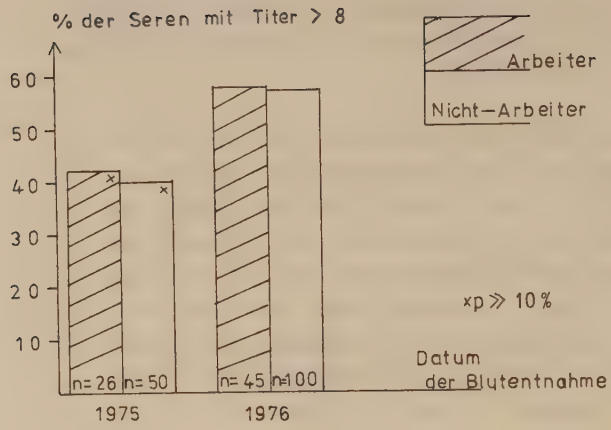


Abb. 17: Verteilung der Titer hämagglutinationshemmender Antikörper für B/Wellington/1/75 bei Arbeitern und Nichtarbeitern unter Berücksichtigung des Jahres der Blutentnahme (n = Zahl der untersuchten Seren).

III.1. Verteilung der Antikörpertiter für B/Wellington/1/75 in Abhängigkeit vom Wohnort (Seren aus der Frauenklinik)

Verglichen wurden die Seren der Frauen aus dem Stadtgebiet Tübingen mit denen, die von außerhalb kamen. Die Betrachtung sämtlicher Seren unter Berücksichtigung des Jahres der Blutentnahme brachte das in Abbildung 18 dargestellte Ergebnis. Der Unterschied im Jahre 1975 ließ sich im Vierfeldertest mit α_i = 5/12 % und $p < 0{,}16$ % als signifikant absichern. 1976 war der Anteil der Seren mit Titer > 8 fast identisch bei den beiden Gruppen.

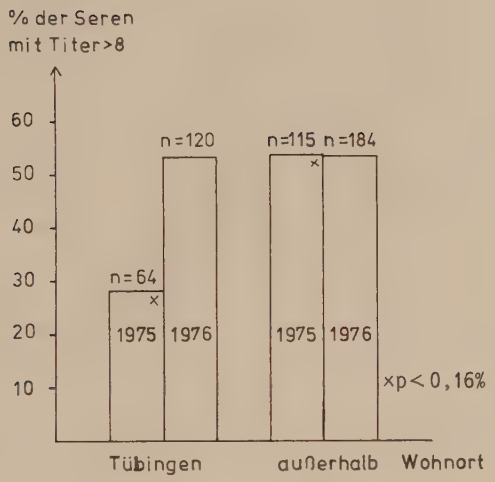


Abb. 18: Verteilung hämagglutinationshemmender Antikörper für B/Wellington/1/75 in Abhängigkeit vom Wohnort (Seren aus der Frauenklinik, n = Zahl der untersuchten Seren).

Abbildung 19 zeigt nochmals das zeitliche Verhalten der Titer, nachdem eine Aufspaltung nach kleineren Zeiträumen vorgenommen worden war. Der Titeranstieg in Tübingen zeigt einen steileren Verlauf als derjenige außerhalb.

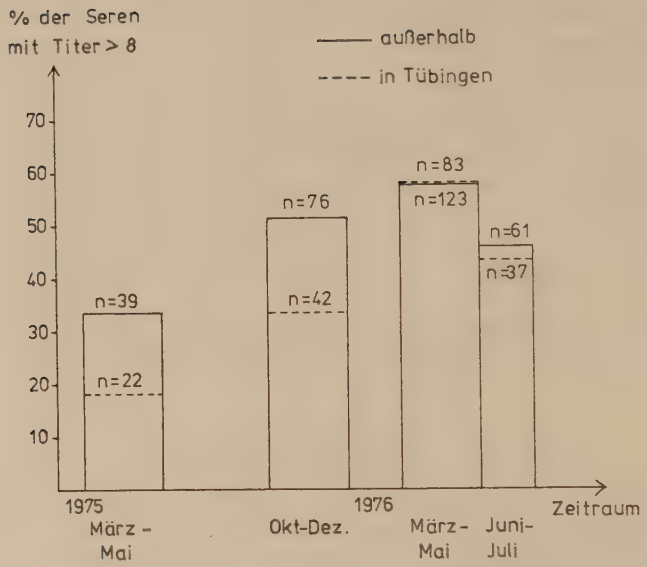


Abb. 19: Jahreszeitliches Auftreten hämagglutinationshemmender Antikörper für B/Wellington/1/75 bei Frauen mit Wohnsitz in Tübingen und im Umkreis von Tübingen (n = Zahl der untersuchten Seren).

III.m. Abhängigkeit der Antikörpertiter für B/Wellington/1/75 von der Zahl der Kinder in der Familie (Seren aus der Frauenklinik)

Es wurden vergleichbare Gruppen bezüglich Alter (zur Erreichung höherer Besetzungszahlen wurden nur die über 25jährigen in den Vergleich einbezogen) und Nationalität gebildet. Dann wurde nach Kinderzahl, Jahr der Blutentnahme und Titerhöhe sortiert. Die Ergebnisse sind in Abbildung 20 dargestellt.

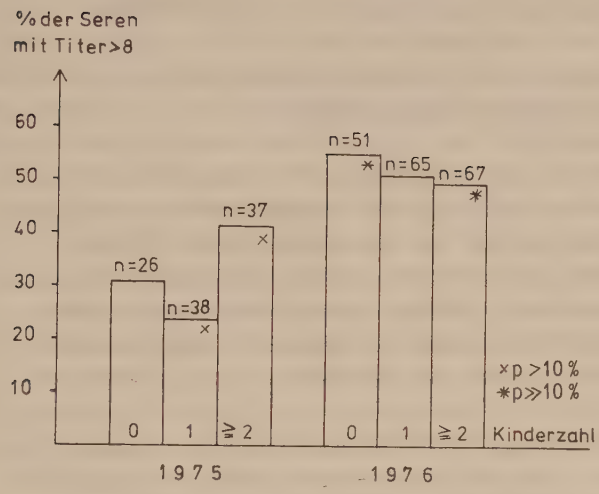


Abb. 20: Vorkommen hämagglutinationshemmender Antikörper für B/Wellington/1/75 in Abhängigkeit von der Zahl der Kinder in der Familie, aufgetrennt nach dem Jahr der Blutentnahme (n = Zahl der untersuchten Seren).

1975 fand ich etwas höhere Titer bei den Müttern von zwei und mehr Kindern. Statistisch ist der Unterschied nicht signifikant (Chi-Quadrat-Vierfeldertest mit α_i = 5/12 %; p > 10 %). 1976 lagen die Titer der einzelnen Gruppen nahezu gleich hoch, jedoch insgesamt auf höherem Niveau als im Vorjahr.

IV. INTERPRETATION UND DISKUSSION DER ERGEBNISSE

IV. a. Vergleich der Titerverteilungen von B/Wellington/1/75 und B/Belfast/61

Der Zusammenhang zwischen den Antikörpertitern der Virusstämme B/Belfast/61 und B/Wellington/1/75 muß auch als Ausdruck der Antigenverwandtschaft dieser beiden Stämme interpretiert werden. Die Influenza-B-Virusstämme sind alle in unterschiedlichem Ausmaß antigenetisch miteinander verwandt. Größere Antigenvariationen wie unter den A-Stämmen treten hier nicht auf.
Generell lagen die Antikörpertiter für B/Wellington/1/75 niedriger als die für B/Belfast/61. Dabei ist zu berücksichtigen,daß der Stamm B/Wellington/1/75 eine niedrigere Avidität besitzt als B/Belfast/61 (22). Dazu kommt, daß nach Infektionen mit Influenza-B-Viren im allgemeinen diejenigen Antikörper im Blut dominieren, die gegen einen früher aufgetretenen Virusstamm, nämlich gegen den erstinfizierenden Stamm in der Kindheit gerichtet sind (16).

IV.b. Zeitreihe der Antikörpertiterhöhen für B/Wellington/1/75 bei den Seren aus der Frauenklinik

Die Weltgesundheitsorganisation und das Bundesgesundheitsamt melden im betreffenden Zeitraum keine nennenswerte Influenza-B-Aktivität in der Bundesrepublik. So wird berichtet, daß im Frühjahr 1975 nur Influenza-A-Fälle auftraten (58). Im Herbst und Winter 1975/76 wurden bis Januar keine Influenza-Epidemien oder Häufungen gemeldet (5, 59). Es wird berichtet, daß dann ab Februar in fast allen Bundesländern gleichzeitig Fälle von Influenza A und B auftraten, wobei jedoch A-Infektionen wesentlich häufiger beobachtet wur-

den als B-Infektionen (54, 56, 57). Die meisten der isolierten B-Typ-Viren glichen antigenetisch dem Stamm B/Hongkong/5/72, einige standen dem Stamm B/Wellington/1/75 nahe und zeigten nur geringe Kreuzreaktionen mit B/Hongkong/5/72 (29, 58, 59). Dagegen steht das Ergebnis meiner Studie, die eine Influenza-B-Epidemie im Raum Tübingen im Frühjahr 1976 aufzeigt. Daß sie sich in so geringem Ausmaß in den offiziellen Influenza-Überwachungsberichten niederschlägt, spricht für eine enge regionale Begrenzung des Ausbruchs oder für mild verlaufende Infektionen. Am deutlichsten läßt sich die Epidemie in der Zeitreihe der Antikörpertiter der Kinder nachweisen, eine Beobachtung, die sich in sehr vielen epidemiologischen Arbeiten über Influenza B wiederfindet (vgl. Abschnitt IV.e).
Nun zu einigen Besonderheiten der Zeitreihe der Antikörpertiter bei den Seren aus der Frauenklinik:
Im März 1975 zeigt die Zeitreihe ein Maximum der Titerhöhen mit anschließend fallender Tendenz. Dies könnte durch Infektionen mit B/Wellington/1/75 oder anderen B-Stämmen bedingt sein. Viren, die B/Wellington/1/75 antigenetisch sehr nahe stehen, traten schon vor Beginn meines Untersuchungszeitraums in der Bundesrepublik sporadisch auf. In Westdeutschland wurden diese, unter dem Begriff "Intermediate Strains" zusammengefaßten Stämme und deren antigenetische Abkömmlinge zum ersten Mal im Januar 1973 isoliert (51). Ihr Hämagglutinin weist eine Antigenverwandtschaft mit den früheren Stämmen, die 1967 - 1971 isoliert wurden (z. B. B/Roma/67 und B/Mass./1/71) und mit den B/Hongkong/5/72 verwandten Stämmen auf (8). Die Neuraminidase dieser drei Virusstammgruppen zeigt nur geringere antigenetische Unterschiede (5, 51). Kurze Zeit später wird von weiterer Antigendrift zu

B/Wellington/1/75 und B/Hannover/12/78 berichtet (60). Im Herbst 1975 zeigt die Zeitreihe höhere Titer, verglichen mit April und Mai des gleichen Jahres. Influenza-Impfungen, die gewöhnlich alljährlich im Herbst stattfinden, kommen als Ursache kaum in Frage, da weniger als 10 % der Bevölkerung an den Impfungen teilnehmen. Schwangere werden noch seltener geimpft und Kinder nahezu überhaupt nicht, obgleich auch die Zeitreihe der Schulkinder einen Gipfel im November 1975 zeigt (22). Die Impfungen wurden seinerzeit mit B/Hongkong/5/72 als B-Impfstoffkomponente durchgeführt (4), so daß dadurch ein noch geringerer Effekt im Hämagglutinationshemmtest zu erwarten wäre. Der genannte Anstieg fällt in die Wintermonate, also in eine Zeit, in der Influenza-Infektionen bevorzugt auftreten (42). Als Gründe hierfür werden unter anderem die Kälte genannt, die zu engeren Kontakten in zentralgeheizten Räumen und trockener Luft führt. Doch sind diese Hypothesen für das saisonale Auftreten der Influenza noch nicht ausreichend gesichert.
Das Maximum der Titerzeitreihe fällt ins Frühjahr 1976. Zu diesem Zeitpunkt erreicht auch der geometrische Mittelwert der Antikörpertiter seinen Höhepunkt. Insgesamt gesehen liegt das Auftreten der Antikörpertiteranstiege noch innerhalb der Zeit, die als Hauptgrippesaison angegeben wird (10, 11, 24, 32). Das Abfallen der Antikörpertiter, das der Grippewelle im Sommer 1976 folgt, ist saisonal bedingt.
Bemerkenswert ist noch, daß hohe Antikörpertiter ($\geq$128) völlig fehlen. Dies gibt Anlaß zur Vermutung, daß ein anderer Virusstamm die Epidemie mitverursacht haben könnte. Dieser Verdacht wird aber entkräftet durch den Vergleich mit dem Kollektiv der Kinder, in dem hohe Titer sogar bei den allerjüngsten zu finden sind. Eine andere Erklärung wären Unterschiede in der

Erstinfektion mit Influenza-Viren. Dieses Phänomen ist unter dem Begriff "original antigenic sin" in die Literatur eingegangen (16, 17) und stellt die wahrscheinlichste Ursache für die unterschiedliche Immunreaktion in den verschiedenen Kollektiven dar.

IV. c. Zeitreihe der Antikörpertierhöhen für B/Wellington/1/75 bei den Seren aus der Blutbank

Der zeitliche Verlauf der Antikörpertiterkurve erscheint relativ gleichmäßig. Der Anstieg im Frühjahr 1976 tritt erst später auf als bei den Frauen und Kindern. Sowohl bei den Frauen-,als auch bei den Kinderseren ist eine signifikante Erhöhung der Antikörpertiter gegenüber den vorhergehenden Monaten schon im März bis Mai nachweisbar. Die Blutspenderseren dagegen zeigen erst im Mai bis Juli signifikant erhöhte Titer. Dies muß zurückgeführt werden auf

- den Ausschluß kranker Personen vom Blutspenden,
- eine andere Altersverteilung der Blutspender, verglichen mit den Kindern und Schwangeren,
- eine bezüglich des Sozialverhaltens abweichende Bevölkerungsschicht,
- den großen Anteil des besonders infektionsgefährdeten Krankenpflegepersonals bei den Blutspendern.

Im Gegensatz zu den Frauenseren treten auch bei den Blutspendern hohe Antikörpertiter auf (≥ 128).

Insgesamt unterscheiden sich die Blutspender stark von der Gruppe der schwangeren Frauen und der Kinder

a) in der Verteilung der einzelnen Titerstufen,
b) im zeitlichen Verhalten der Antikörpertiter.

Die Blutspenderseren eignen sich nach meinen Ergebnissen daher weniger als Untersuchungsmaterial für

die Influenza-B-Überwachung, da sie nur schwache und verzögerte Reaktionen auf Änderungen der Influenza-B-Situation zeigen.

IV. d. Zeitreihe der Antikörpertiterhöhen für B/Wellington/1/75 bei den Seren aus der Kinderklinik

Die Zeitreihe der Kinder zeigt am deutlichsten den Ausbruch der Epidemie im Frühjahr 1976. Im Gegensatz zu den Frauenseren weisen die Seren der Kinder häufig hohe Titer auf (≥ 128). Im Vergleich zu den übrigen Kollektiven zeigen die Kinder den größten Anstieg des monatlichen Mittelwerts der Titer im Frühling 1976. Dieses Ergebnis bestätigt den bevorzugten Befall von Kindern durch Influenza-B-Viren.
Wichtig bleibt festzustellen, daß im Januar und Februar 1976 keine auffällig erhöhten Titer vorlagen, da Daten aus diesem Zeitraum bei den Frauen- und Blutspenderseren fehlen.

Zeitreihe der Antikörpertiter bei den Schulkindern

Der stärkste beobachtete Titeranstieg ist auch bei den Schulkindern im Frühling 1976 zu verzeichnen. Der Gipfel im November scheint keine klinische Bedeutung gehabt zu haben. So meldet das Bundesgesundheitsblatt (5), daß bis Ende Januar keine Erhöhung oder Häufung von Influenzafällen aufgetreten sei. Dies besagt jedoch nicht, daß tatsächlich keine Infektionswelle stattgefunden hat (38, 39).
Der Termin des Ausbruchs der Epidemie im folgenden Frühjahr könnte durch Beginn und Ende der Osterferien mitbestimmt worden sein. Generell wird ein gehäuftes Auftreten von Influenza-Ausbrüchen in Massenansammlungen (gemeinsame Unterkünfte, Kasernen, Schulen, Kinder-

gärten usw.) beschrieben (10, 11, 15, 30). Zudem weisen viele Publikationen auf die große Bedeutung der Schulabwesenheitsrate als Überwachungsindex der Influenza-B-Lage hin (10, 32).
Familien mit Kindern zählt man zu den Influenza-Gefährdeten, da mehrfach festgestellt wurde, daß viele Grippe-Infektionen von Schulkindern in die Familien hineingeschleppt werden (10, 11).
Die obengenannten Erfahrungstatsachen lassen sich gut mit den Ergebnissen dieser Studie vereinbaren: im März, April und Mai 1976 waren von allen drei Kollektiven die Kinder bei den hohen Titerstufen prozentual am stärksten vertreten.

IV.e. Antikörpertiterverteilung für B/Wellington/1/75 bei verschiedenen Altersgruppen von Kindern

Die Antikörpertiter für B/Wellington/1/75 steigen mit dem Alter der Kinder an, das heißt die Wahrscheinlichkeit einer durchgemachten Infektion mit dem betreffenden oder einem antigenverwandten Virus ist mit steigendem Alter größer geworden. Die altersabhängige Titerverteilung zeigt ein stärkeres Ansteigen des Mittelwerts der Titer im Alter von ungefähr fünf bis neun Jahren, also etwa mit dem Beginn der Schulzeit. Den größten Titeranstieg, sowie die höchsten Titer findet man bei den Fünfzehnjährigen. Bei den höheren Altersklassen sinken die Mittelwerte der Titer wieder ab.
Die Ungleichmäßigkeit des Antikörpertiteranstiegs in den verschiedenen Altersstufen ist vermutlich durch die unterschiedlichen Entnahmedaten und Besetzungen der jeweiligen Altersgruppe mitbegründet.
Es ist bemerkenswert , daß auch die jüngsten Kinder im Alter von 0 bis 4 Jahren im Frühjahr 1976 einen Titer-

anstieg zeigen: dies kann als Indiz dafür gewertet werden, daß tatsächlich eine Infektionswelle mit B/Wellington/1/75 vorlag, da in dieser Altersklasse die Wahrscheinlichkeit einer Kreuzreaktion noch gering ist. Die jahreszeitlichen Veränderungen der Titerhöhen sind bei den jüngsten Kindern relativ gering und bewegen sich insgesamt auf niedrigem Niveau. Die Titer der Schulkinder unterscheiden sich in ihrem zeitlichen Verhalten von diesen. Sie scheinen am empfindlichsten auf Änderungen der Influenza-Aktivität zu reagieren. Dieser Sachverhalt ist wohl auf ihre häufigen Kontakte innerhalb der Schulklasse zurückzuführen.

IV. f. Vergleich der einzelnen Kollektive untereinander

Auf einige wesentliche Unterschiede zwischen den untersuchten Kollektiven wurde schon in den Abschnitten IV.b., IV.c. und IV.d. eingegangen. Hier sollen nochmals einzelne Punkte angesprochen werden.
Betrachtet man die Verteilung der Antikörper für B/Wellington/1/75 in den einzelnen Kollektiven, so ist festzustellen, daß die Frauen im Vergleich mit den übrigen beiden Kollektiven bei den hohen Titern ($\geq$ 128) stets unterrepräsentiert sind. Dagegen treten diese Titerstufen bei Kindern und Blutspendern relativ häufig auf. Es ist nicht geklärt, weshalb gerade schwangere Frauen bezüglich der Titerhöhenverteilung eine Sonderstellung einnehmen.
Auch die Zeitreihen der Antikörpertiterverteilungen weisen Unterschiede zwischen den drei Kollektiven auf: so zeigen beispielsweise nur die Erwachsenenkollektive einen verhältnismäßig hohen Mittelwert der Titer im März 1975, verglichen mit den Kindern.
Bezogen auf den gesamten Untersuchungszeitraum findet sich der niedrigste Titermittelwert bei den Erwachsenen

im April 1975. Dagegen weisen die Kinder im März 1975 einen ihrer niedrigsten Titermittelwerte auf. Dies gibt Anlaß zur Vermutung einer Zeitverschiebung der Infektionswelle zwischen Kindern und Erwachsenen, zumal man noch in Betracht ziehen muß, daß im Frühjahr 1976 die Kinder schon im April, die Frauen und Blutspender aber erst im Mai ihren höchsten mittleren Titer erreichen.
Der Ausbruch der Epidemie läßt sich am deutlichsten am Kollektiv der Kinder ablesen. Dies dürfte
- auf der besonderen immunologischen Situation der Kinder (bedingt durch das niedrige Alter) (3, 18, 35) und
- auf dem besonderen Sozialverhalten der Kinder (Schulen, Kindergärten etc.) (10)

beruhen. Allerdings ist die Bevorzugung der Kinder durch Influenza-B-Infektionen noch nicht restlos geklärt (44).

Nur Frauen und Schulkinder zeigten im November 1975 einen Gipfel in ihrer Antikörpertiterzeitreihe. Er kann jedoch nicht als Beginn einer Epidemie angesehen werden, da die Antikörpertiter in den Folgemonaten Dezember, Januar und Februar keine weitere Ausbreitung dieser Infektionen anzeigen.

IV.g. Antikörpertiterverteilung für B/Wellington/1/75 bei Deutschen und Ausländerinnen (Seren aus der Frauenklinik)

Die Unterschiede in den Antikörpertiterhöhen zwischen Deutschen und Ausländerinnen erwiesen sich in meiner Studie als nicht signifikant. Falls tatsächlich Unterschiede zwischen Bevölkerungsteilen verschiedener Herkunft vorhanden sind, so finden sie ihre Begründung in der
- Antigendrift (d. h. kleineren Veränderungen der

äußeren Virusglykoproteine) der Viren, die unabhängig von Ort und Zeit auftritt, sowie in der
- engen regionalen Begrenzung der Influenza-B-Epidemien, verbunden mit langsamer Ausbreitung (8, 50).

Dies kann zu voneinander abweichenden Ersterfahrungen mit Influenza-B-Viren und damit zu unterschiedlichem immunologischem Verhalten bei Menschen verschiedener Herkunft führen. Gegebenenfalls müssen wohl auch Differenzen im Sozialverhalten, in Familienstruktur und -größe, in Wohn- und Hygieneverhältnissen, sowie das Ausmaß der Isolierung bzw. der Integration der Ausländer in der Bevölkerung zur Deutung eventuell vorhandener Unterschiede herangezogen werden.
Im Gegensatz zu dieser Arbeit hat ROSENAU 1972 Unterschiede der Durchseuchung mit den Influenza-Virus-Stämmen B/Iowa/1/69 und B/Lee/40 zwischen Deutschen und Ausländerinnen im Raum Tübingen gefunden (46). Die Ausländerinnen wiesen in seiner Untersuchung niedrigere Antikörpertiter als die deutsche Bevölkerung auf.

IV. h. Altersabhängigkeit der Antikörpertiter für B/Wellington/1/75 (Seren aus der Frauenklinik)

In meiner Studie zeigten vor allem jüngere Erwachsene vergleichsweise hohe interepidemische Titer. Die Unterschiede zu den älteren Frauen waren zwar nicht signifikant, doch darf dieses Ergebnis aufgrund anderer Studien wohl auch nicht als rein zufällig angesehen werden. Dazu kommt, daß meine Studie nur eine relativ enge Altersspanne der Frauen umfaßt. Bei einer später in der Bundesrepublik aufgetretenen Erkrankungswelle, bei der Stämme vom Antigenaufbau des B/Wellington/1/75 und B/Hongkong/5/72 isoliert wurden, war ebenfalls die jüngere Bevölkerung besonders stark betroffen (7).

In anderen Arbeiten wird mehrfach beschrieben, daß die auftretenden Antikörpertiterhöhen und die Infektionsrate der Influenza B an das Alter gekoppelt sind (10, 11, 15, 19, 26, 40, 61). Dies hängt einerseits mit der Immunitätslage zusammen: je älter ein Mensch, um so breiter ist sein Immunitätsspektrum gegenüber verschiedenen Virus-Varianten (2, 20). Andererseits sind, wie schon erwähnt, die Antikörper gegen denjenigen Virusstamm, der die Erstinfektion in der Kindheit hervorrief, auch die später vorherrschenden, selbst wenn die aktuelle Influenza-Infektion durch einen anderen Virusstamm verursacht wurde (16, 23, 35). Es ist demnach zu vermuten, daß der Stamm B/Wellington/1/75 mit frühen Stämmen (vorherrschend vor 1950) weniger Kreuzreaktionen, mit jüngeren (vorherrschend nach 1950) aber häufiger Kreuzreaktionen im Hämagglutinationshemmtest verursacht. B/Wellington/1/75 stünde demnach den jüngeren Stämmen antigenetisch näher als den älteren.
Geht man davon aus, daß die Wahrscheinlichkeit, an Influenza zu erkranken, für Mütter oder Familienangehörige von Schulkindern erhöht ist (10, 43), so überrascht das gefundene Resultat um so mehr, da man wohl davon ausgehen darf, daß gerade ältere Frauen häufiger Kinder im schulpflichtigen Alter haben als jüngere.

IV.i. Verteilung der Antikörpertiter für B/Wellington/1/75 in Abhängigkeit von der Berufszugehörigkeit des Krankenversicherten (Seren aus der Frauenklinik)

Manche Studien konnten eine erhöhte Influenza-B-Befallsrate bei Angehörigen niedriger sozialer Schichten aufzeigen (36). Schließt man in unserem Fall von der Berufsgruppe "Arbeiter" auf die Zugehörigkeit zu einer der unteren sozialen Gesellschaftsschichten, so kann man daraus keinen Rückschluß auf eine besondere Ge-

fährdung durch Infektion mit Influenza-B-Viren ziehen.
Die Berufsgruppe des Versicherten muß nicht unbedingt etwas darüber aussagen, was die gesellschaftliche Situation und das soziale Verhalten der Patientinnen betrifft. Oft ist die Frau über den arbeitenden Ehepartner mitversichert und als Hausfrau tätig, insbesondere wenn sie schwanger ist und eventuell schon Kinder hat. Das kann zu einer Nivellierung etwaiger Unterschiede führen, die aus der Einteilung nach Berufsgruppen resultieren.

IV.k. Verteilung der Antikörpertiter für B/Wellington/1/75 in Abhängigkeit vom Wohnort bei Seren aus der Frauenklinik

Wie aus Abbildung 19 ersichtlich, erfolgte in Tübingen im Frühjahr 1976 ein steiler Anstieg der Antikörpertiter. Der vergleichsweise allmähliche Anstieg in der Gesamtheit der mit 'außerhalb' bezeichneten Ortschaften schließt nicht aus, daß ein solch steiler Anstieg in einzelnen dieser Gemeinden auch stattgefunden hat. Dieses plötzliche Ansteigen kommt aber nicht deutlich zum Ausdruck, da in meiner Untersuchung sämtliche Orte außerhalb Tübingens zusammengefaßt wurden, also auch solche, die diesen Anstieg nicht oder zu einem anderen Zeitpunkt verzeichnen konnten. Eine Aufgliederung der Seren nach den einzelnen Herkunftsorten schien wegen der geringen Anzahl nicht sinnvoll.
Zum Höhepunkt der Erkrankungswelle im Frühjahr 1976 scheint es, verglichen mit dem Vorjahr, keine Unterschiede in der Durchseuchung zwischen Stadt und Umgebung mehr zu geben.
Die starken Unterschiede im Niveau der Antikörpertiter weisen auf Charakteristika der Ausbreitung der Influenza-B-Epidemien hin. Im Vergleich zur Influenza A zeichnet sie sich durch oft enge örtliche Begrenzung der

Ausbruchsherde und durch das mehr sporadische Ausbreiten der Viren aus (33, 52, 62, 63). Nach HÖPKEN und WILLERS (29, 30) kann es vorkommen, daß verschiedene Influenza-B-Stämme mit größeren Antigendifferenzen gleichzeitig innerhalb eines Gebiets grassieren. Die Immunitätslage gegenüber einzelnen Virusstämmen kann daher regional stark variieren.
Auch die sozialen Unterschiede zwischen Stadt und umliegenden Gemeinden könnten für das unterschiedliche Antikörpertiterverhalten mitverantwortlich sein.

IV.1. Abhängigkeit der Antikörpertiter für B/Wellington/1/75 von der Zahl der Kinder in der Familie (Seren aus der Frauenklinik)

Viele Veröffentlichungen weisen darauf hin, daß Kinder, insbesondere Schulkinder eine wesentliche Rolle bei der Verbreitung der Influenza spielen (15, 43, 44). So berichten zum Beispiel CLARK et al., daß während einer beobachteten Influenza-B-Epidemie in Alaska ausschließlich kinderlose Haushalte von Grippefällen verschont blieben (11). HALL et al. beschreiben die höchsten registrierten Befallsraten bei Kindern in der Studie "The Seattle Virus Watch" (24). J. CHIN und andere weisen auf die große Bedeutung der Schulabwesenheitsrate als Überwachungsindex der Influenza-Situation hin (10). JENNINGS und GRANT beobachteten 1968 in Jamaika, daß vor allem Kinder im schulpflichtigen Alter eine besonders hohe Infektionsrate mit Influenza-B-Viren aufzuweisen scheinen (34).
In meiner Studie dagegen zeigten Frauen ohne oder mit einem Kind nur geringfügig niedrigere Titer als Frauen mit zwei und mehr Kindern. Vermutlich waren die Mütter mit mehreren Kindern schon 1975 weitgehend immun. 1976 wurden dann die Immunitätslücken

auch bei den übrigen noch ausgefüllt. Der Unterschied zwischen den Frauen mit keinem, einem oder mehr Kindern ist nicht signifikant. Zu diesem Ergebnis könnte beitragen, daß

- aufgrund fehlender Altersangaben auch Säuglinge unter einem Jahr einbezogen wurden, die kaum Einfluß auf die Verbreitung der Influenza haben,
- das mit steigender Kinderzahl zunehmende Infektionsrisiko bei den vorliegenden, doch recht geringen Kinderzahlen kaum in Erscheinung tritt,
- vor allem kinderlose Frauen oft berufstätig sind und somit höhere Grundtiter haben und
- Frauen, die Mütter von Schulkindern sind, nicht gesondert berücksichtigt werden konnten.

V. ZUSAMMENFASSUNG

Im Frühjahr 1976 traten in der Universitätskinderklink Tübingen Erkrankungen mit Grippe- und Erkältungssymptomen auf. Aus Rachenspülflüssigkeit wurden Influenza-Viren ähnlich dem Stamm B/Wellington/1/75 isoliert. Wegen des Verdachts einer größeren Influenza-B-Epidemie wurde die folgende Querschnittsuntersuchung angefertigt:

2364 Seren, die von März 1975 bis einschließlich Juli 1976 gesammelt worden waren, wurden mittels Hämagglutinationshemmtest auf Antikörper für den isolierten Virusstamm untersucht. Die Herkunft der Seren gliederte sich in
- 50 % Blutspenderseren,
- 25 % Seren aus der Universitätskinderklinik und
- 25 % Seren aus der Schwangerenambulanz der Universitätsfrauenklinik.

Diese drei Kollektive wurden aufgrund der jeweiligen zeitabhängigen Antikörpertiter miteinander verglichen. Die Kollektive der Kinder und der Schwangeren wurden anhand sozialer und persönlicher Daten in Untergruppen aufgeteilt und auf gruppenspezifisches Verhalten bezüglich der Antikörpertiter untersucht.
Nach den Ergebnissen dieser Studie breitete sich im Frühjahr 1976 eine Influenza-B-Epidemie im Raume Tübingen aus, wobei schulpflichtige Kinder am stärksten betroffen waren. Deutliche Titeranstiege konnten auch bei den Schwangerenseren nachgewiesen werden, bei den Blutspendern jedoch erst im Frühsommer 1976.
Außerhalb des Stadtgebiets von Tübingen wurde schon 1975 ein höheres Antikörpertiterniveau verzeichnet.
Andere Parameter wie Kinderzahl in der Familie, Zugehörigkeit zu einer bestimmten Berufsgruppe oder sozialen Schicht sowie Nationalität ergaben keine signifikanten Einflüsse auf die Höhe der Antikörpertiter.

1) ANTONIADIS, G. I.: Photometrische Bestimmung der Konzentration von hämagglutinationshemmenden Antikörpern in Seren, Zentralbl. Bakteriol. I. Orig. 189, 356-365 (1963).

2) BIELING, R., HEINLEIN, H.: Die Grippe. Ergebnisse experimenteller Untersuchungen, 1. Aufl. Leipzig: Barth 1949.

3) BRUJ, J., FARNIK, J.: On the epidemiology of influenza. II. Persistance of HI antibody titers after the outbreak of influenza A and B with respect to the different course of infection, Zentralbl. Bakteriol. Orig. 213, 28-35 (1970).

4) BUNDESGESUNDHEITSAMT: Influenza-Überwachung/ Informationsdienst des Bundesgesundheitsamtes, Bundesgesundheitsblatt 18, 312-313 (1975).

5) BUNDESGESUNDHEITSAMT: Influenza-Überwachung/ Informationsdienst des Bundesgesundheitsamtes, Bundesgesundheitsblatt 19, 83-84 (1976).

6) BUNDESGESUNDHEITSAMT: Influenza-Überwachung/ Informationsdienst des Bundesgesundheitsamtes, Bundesgesundheitsblatt 20, 310-311 (1977).

7) BUNDESGESUNDHEITSAMT: Influenza-Überwachung/ Informationsdienst des Bundesgesundheitsamtes, Bundesgesundheitsblatt 22, 372 (1979).

8) CHAKRAVERTY, P.: Antigenic relationships between influenza B viruses, Bull. WHO 45, 755-766 (1971).

9) CHAKRAVERTY, P.: Antigenic relationships between the neuraminidases of influenza B viruses, Bull. WHO 46, 473-476 (1972).

10) CHIN, T. D. Y., MOSLEY, W. H., POLAND, J. D., RUSH, D., BELDEN, E. A., JOHNSON, D.: Epidemiologic studies of type B influenza in 1961-1962, Am. J. Public Health 53, 1068-1074 (1963)

11) CLARK, P. S., FELTZ, E. T., LIST-YOUNG, B., RITTER, D. G., NOBLE, G. R.: An influenza B epidemic within a remote Alaska community, JAMA 214, 507-512 (1970).

12) COMMISSION ON ACUTE RESPIRATORY DISEASES: The periodicity of influenza, Am. J. Hyg. 43, 29-35 (1946).

13) COMMITTEE OF STANDARD SEROLOGICAL PROCEDURES IN INFLUENZA STUDIES: An agglutination-inhibiting test proposed as a standard of reference in influenza diagnostic studies, J. Immunol. 85, 347-353 (1950).

14) CURRY, R. L., BROWN, H. D., BAKER, F. A., HOBSON, D.: Serological studies with purified neuraminidase antigens of influenza B viruses, J. Hyg. (Camb.) 72, 197-204 (1974).

15) DAVENPORT, F. M.: Pathogenesis of influenza, Bacteriol. Rev. 25, 294-300 (1961).

16) DAVENPORT, F. M., HENNESSY, A. V., FRANCIS, TH. JR.: Epidemiologic and immunologic significance of age distribution of antibody to antigenic variants of influenza virus, J. Exp. Med. 98, 641-656 (1953)

17) DAVENPORT, F. M., HENNESSY, A. V., MINUSE, E.: The age distribution in humans of hemagglutinating-inhibiting antibodies reacting with avian strains of influenza A virus, J. Immunol. 100, 581-585 (1968).

18) FARNIK, J., BRUJ, J., SKOCIL, V.: On the epidemiology of influenza. I. Pre-epidemic antibody levels and their relation to some epidemiological characteristics of influenza, Zentralbl. Bakteriol. Orig. 211, 445-452 (1969).

19) FOY, H. M., COONEY, M. K., ALLAN, J.: Longitudinal studies of type A and B influenza among Seattle school children and families 1968-1974, J. Infect. Dis. 134, 362-369 (1976).

20) FRANCIS, Th. Jr.: A new type of virus from epidemic influenza, Science 92, 405-410 (1940).

21) FRANCIS, Th. Jr., PEARSON, H. E., SALK, J. E.. BROWN, P. N.: Immunitiy in human subjects artificially infected with influenza virus, type B, Am. J. Public Health 34, 317-334 (1944).

22) GERTH, H.-J.: Persönliche Mitteilung (1980).

23) GERTH, H.-J., FREESE, R. A., LORENZ, R. J.: Alters-spezifische Verteilung von hämagglutinations-hemmenden Influenza-A-Antikörpern in Süddeutschland, Z. med. Mikrobiol. Immunol. 155, 35-47 (1969).

24) HALL, C. E., COONEY, M. K., FOX, I. P.: The Seattle virus watch. IV. Comparative epidemiologic observations of infections with influenza A and B viruses 1965-1969 in families with young children, Am. J. Epidemiol. 98, 365-380 (1973).

25) HENDERSON, R. J.: Outbreak of influenza in Worcester schools, Community Medicine 45 II, 267-269 (1971).

26) HENNESSY, A. V., MINUSE, E., DAVENPORT, F. M.: A twenty-one year experience with antigenic variation among influenza B viruses, J. Immunol. 94, 301-306 (1965).

27) HIRST, G. K.: The quantitative determination of influenza viruses and antibodies by means of red cell agglutination, J. Exp. Med. 75, 49-64 (1942).

28) HOBSON, D., CURRY, R. L., BEARE, A. S., WARD-GARDNER, A.: The role of serum hemagglutination-inhibiting antibody in protection against challenge infection with influenza A_2 and B viruses, J. Hyg. (Camb.) 70, 767-777 (1972).

29) HÖPKEN, W., WILLERS, H., KNOCKE, K. W.: Virologische und epidemiologische Untersuchungen der Influenza A und der Influenza B in Niedersachsen im Winter 1973/74, Bundesgesundheitsblatt 18, 102-104 (1975).

30) HÖPKEN, W., WILLERS, H., KNOCKE, K. W.: Zur Epidemiologie der Influenza, Bundesgesundheitsblatt 19, 77-81 (1976).

31) INFLUENZA-ÜBERWACHUNG: Ergebnisse des Kolloquiums Influenza-Überwachung in der BRD (am 4. und 5. 11. 1976 in Berlin), Bundesgesundheitsblatt 19, 390-392 (1976).

32) INFLUENZA- WORKSHOP: From the National Institutes of Health: Epidemiology of influenza - Summary of Influenza-Workshop IV, J. Infect. Dis. 128, 361-386 (1973).

33) JAWETZ, E., MELNIK, I. L. ADELBERG, E. A.: Medizinische Mikrobiologie, 3. Aufl. Berlin, Heidelberg, New York: Springer 1973.

34) JENNINGS, R., GRANT, L. S.: Respiratory viruses in Jamaica: A virologic and serologic study. III. Hemagglutination inhibiting antibodies to type B and C influenza viruses in the sera of Jamaicans, Am. J. Epidemiol. 87.II, 440-446 (1968).

35) JORDAN, W. S., BADGER, G. F., DINGLE, J. H.: A study of illness in a group of Cleveland families, XVI. The epidemiology of influenza, 1948-1953, Am. J. Hyg. 68, 169-189 (1958).

36) LAMONTAGNE, J. R.: Summary of a workshop on influenza B viruses and Reye's syndrome,
J. Infect. Dis. 142.III, 452-465 (1980).

37) LENNETTE, E. H., SCHMIDT, N. J. (editors): Diagnostic procedures for viral, rickettsial and chlamydial infections, 5th edition,
1015 15th Street NW, Washington, D. C. 20005: American Publ. Health Association 1979.

38) MAYNARD, J. E., FELTZ, E. T., WULFF, H., FORTNINE, R., POLAND, J. D., CHIN, T. D. Y.: Surveillance of respiratory virus infections among Alaskan Eskimo children,
JAMA 200, 927-931 (1967).

39) MOFFET, H. L., CRAMBLETT, H. G., MIDDLETON, G. K.: Outbreak of influenza B in a children's home,
JAMA, 182, 834-838 (1962).

40) NEUMANN, D., LANGSFELD, C.: Exanthematischer Verlauf der Influenza-B-Virusgrippe bei Kindern,
Dtsch. Med. Wochenschr. 97, 263-265 (1972).

41) PAUL, J. R., WHITE, C. (editors): Serological epidemiology,
New York and London: Academic Press 1973.

42) PEREIRA, M. S., CHAKRAVERTY, P.: The laboratory surveillance of influenza epidemics in the United Kingdom 1968-1976,
J. Hyg. (Camb.) 79, 77-87 (1977).

43) PHILIP, R. N., BELL, J. A., DAVIS, D. J., BEEM, M. O., BEIGELMAN, P. M., ENGLER, J. I., MELLIN, G. W., JOHNSON, J. H., LERNER, A. M.: Epidemiologic studies on influenza in familial and general population groups, 1951-1956. II. Characteristics of occurrence,
Am. J. Hyg. 73, 123-137 (1961).

44) PUBLIC HEALTH LABORATORY SERVICE STANDING ADVISORY COMMITTEE ON INFLUENZA: Influenza surveillance 1972-1975,
J. Hyg. (Camb.) 78, 223-233 (1977).

45) ROBINSON, R. Q., YARBROUGH, W. B., GORRIE, R. H., DOWDLE, W.R.: Antigenic relationship of 1961-1962 type B influenza viruses to earlier type B strains,
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 112, 658-661 (1963).

46) ROSENAU, K. O.: Serologisch-epidemiologische Untersuchungen mit Hilfe der Hämagglutinationshemmungsreaktion. Influenza- und ECHO-Viren im Raume Tübingen.
Inauguraldissertation, Tübingen 1975.

47) RUBIN, R. J., GREGG, M. B.: Influenza surveillance in the United States 1972-1974,
Am. J. Epidemiol. 102.III, 225-232 (1975).

48) SACHS, L.: Angewandte Statistik. Statistische Methoden und ihre Anwendungen, 5. Aufl.
Berlin, Heidelberg, New York: Springer 1978.

49) SCHERBAUM, W.: Serologisch-epidemiologische Untersuchungen mit Hilfe der Komplementbindungsreaktion. Respiratorische Viren im Raume Tübingen.
Inauguraldissertation, Tübingen 1975.

50) SCHILD, G. C., STUART-HARRIS, C. H.: Antibodies in children's sera for serologically different recently isolated strains of influenza viruses A_2 and B,
Br. Med. J. 4, 82-84 (1967).

51) SCHILD, G. C., PEREIRA, M. S., CHAKRAVERTY, P., COLEMAN, M. T., DOWDLE, W. R., CHANG, W. K.: Antigenic variants of influenza B virus,
Br. Med. J. 4, 127-131 (1973).

52) SCHNEWEIS, K. E., STIFTER, G.: Seroepidemiologische Untersuchungen zur Durchseuchung der Bevölkerung mit Influenza-Virus A_2-Hongkong, A_{swine} und B,
Oeff. Gesundheitswes. 34, 66-73 (1972).

53) SEVER, J. L.: Application of a microtechnique to viral serological investigations, J. Immunol. 88, 320-329 (1962).

54) SMITH, W., ANDREWES, C. H., LAIDLAW, P.P.: A virus obtained from influenza patients, Lancet 2, 66-68 (1933).

55) WHO COLLABORATION CENTER FOR INFLUENZA. BIOLOGICAL PRODUCTS DIVISION: The hemagglutination inhibition test for influenza viruses, Atlanta, Georgia 30333: US. Department of Health, Education and Welfare, Public Health Service, Center for Disease Control, Bureau of Laboratories Dec. 1975.

56) WHO: WHO Wkly. Epidem. Rec. 13, 100 (1976).

57) WHO: WHO Wkly. Epidem. Rec. 15, 118 (1976).

58) WHO: WHO Wkly. Epidem. Rec. 17, 134 (1976).

59) WHO: WHO Wkly. Epidem. Rec. 4, 37-38 (1977).

60) WILLERS, H., HÖPKEN, W.: Epidemiology of influenza in Lower Saxony during the period 1968-1978, with particular emphasis on subtypes A(H3N2) and A(H1N1) in Winter 1977/78, Med. Mikrobiol. Immunol. 167, 21-27 (1979).

61) WILLERS, H., HÖPKEN, W., KNOCKE, K. W.: Immunität gegen Influenza A und Influenza B im Sommer 1974, Oeff. Gesundheitswes. 36, 862-867 (1974).

62) ZAKSTEL'SKAJA, L. J., ZHDANOV, V. M.: Influenza A and B in the USSR 1966-1967 and some aspects of global epidemiology of influenza, Bull. WHO 40, 287-294 (1969).

62) ZHDANOV, V. M.: The 1967 influenza B in the USSR, J.-Lancet 87, 419-420 (1967).

An dieser Stelle möchte ich Herrn Prof. Dr. Gerth danken für die Vergabe des Themas dieser Arbeit an mich. Auch für die Geduld, Mühe und Aufmerksamkeit, mit der er mich bei der Erstellung dieser Studie unterstützte, möchte ich ihm meinen aufrichtigen Dank aussprechen.
Herrn Eichenseher von der Abteilung für Medizinische Dokumentation und Datenverarbeitung danke ich für die gute Beratung bei Fragen der Auswertung des gesammelten Datenmaterials.
Mein Dank gilt auch Herrn Prof. Dr. Dietz für seine Anregungen auf dem Gebiet der medizinischen Biometrie.

LEBENSLAUF

Am 13. 1. 1953 wurde ich, Karl Michael Albert Ley, als Sohn des Prokuristen Carl Ley und der Musiklehrerin Margot Ley, geb. Kugler, in Letmathe in Westfalen geboren.

Von 1959 bis 1963 besuchte ich die Bartholomäus-Schule in Letmathe und anschließend das Märkische Gymnasium in Iserlohn, an dem ich 1971 die Reifeprüfung des neusprachlichen Zweiges erfolgreich ablegte.

1971 und 1972 arbeitete ich insgesamt 10 Monate auf Stationen der Inneren Medizin und Chirurgie im Marienhospital Letmathe. Im Sommersemester 1972 begann ich das Studium der Humanmedizin an der Christian-Albrechts-Universität in Kiel. Im März 1975 bestand ich dort das Physikum.

Anschließend setzte ich mein Studium an der Eberhard-Karls-Universität in Tübingen fort, wo ich im April 1979 den schriftlichen Teil der Ärztlichen Prüfung ablegte. Das 'Praktische Jahr' absolvierte ich 1978/79: das Wahlfach Psychiatrie an der Universitätsnervenklinik in Tübingen, die Fächer Chirurgie und Innere Medizin am Städtischen Krankenhaus Friedrichshafen. Hier bestand ich am 27. 4. 1979 den mündlichen und letzten Teil der Ärztlichen Prüfung.

Am 1. 9. 1979 nahm ich meine Tätigkeit als Assistenzarzt auf der Chirurgischen Abteilung des Rosmann-Krankenhauses in Breisach am Rhein auf. Seit 1. 9. 1980 arbeite ich als Assistenzarzt in der Inneren Abteilung des Kreiskrankenhauses Titisee-Neustadt.